

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-211648

(43)公開日 平成 6 年(1994) 8 月 2 日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/52	H	7329-4C		
9/50	H	7329-4C		
B 0 1 J 13/12		6345-4G	B 0 1 J 13/ 02	J
		6345-4G		L

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-242655	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番10号
(22)出願日	平成 5 年(1993) 9 月29日	(72)発明者	鈴木 健彦 大阪府豊能郡豊能町光風台 5 丁目 9 番地の 20
(31)優先権主張番号	特願平4-263460	(72)発明者	西岡 由紀子 大阪府豊中市新千里南町 3 丁目 6 番 A 3 -808号
(32)優先日	平 4 (1992)10月 1 日	(72)発明者	松川 泰久 大阪府大阪市阿倍野区播磨町 1 丁目12-19
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外 1 名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 徐放性多核マイクロスフェア製剤およびその製法

(57)【要約】

【目的】 本発明は、薬物を効率よく包含し、初期のバースト溶出を抑えて薬物を任意の速度で放出しうる徐放性マイクロスフェア製剤およびその製法を提供するものである。

【構成】 2 種以上の生体内分解性ポリマーおよび薬物よりなり、薬物を含有する一方の生体内分解性ポリマー（第一ポリマー）の微小領域が、他方の生体内分解性ポリマー（第二ポリマー）中に分散してなる徐放性多核マイクロスフェア製剤である。

【効果】 薬物の取り込み率が高く、また、実施例にも示すように溶出パターンは零次放出型となることが多い。さらに、第一ポリマーと第二ポリマーの組合せ、配合比を変更することにより薬物の溶出パターンを種々調整することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2種以上の生体内分解性ポリマーおよび薬物よりなり、一方の生体内分解性ポリマー（第一ポリマー）からなる微小領域が、他方の生体内分解性ポリマー（第二ポリマー）からなる領域中に分散している内部構造を有し、該微小領域中に薬物を含有する徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項2】 生体内分解性ポリマーが乳酸、グリコール酸、リンゴ酸またはヒドロキシ酪酸のホモポリマーであるか、あるいは乳酸、グリコール酸、リンゴ酸およびヒドロキシ酪酸のうちの少なくとも2種からなるコポリマーである請求項1記載の徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項3】 生体内分解性ポリマーが乳酸ホモポリマーであるか、あるいは、乳酸とグリコール酸とのコポリマーである請求項2記載の徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項4】 乳酸のホモポリマーあるいは乳酸とグリコール酸とのコポリマーの分子量が1000～50000である請求項3記載の徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項5】 第一ポリマーが2種以上の生体内分解性ポリマーの混合物である請求項1記載の徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項6】 第二ポリマーが2種以上の生体内分解性ポリマーの混合物である請求項1記載の徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項7】 使用する第一ポリマーと第二ポリマーとの重量比が1：2～4の範囲である請求項1記載の徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項8】 薬物の含有量がマイクロスフェアに対して0.01～40%（W/W）である請求項1記載の徐放性多核マイクロスフェア製剤。

【請求項9】 2種以上の生体内分解性ポリマーを、それぞれ同一または相異なる水に混和しない有機溶媒に溶解し、一方に薬物を溶解または分散させた後、両者を混合してO/O型のエマルジョンを調製し、このエマルジョンを水中に分散してO/O/W型エマルジョンを調製し、ついでこれを液中乾燥することを特徴とする徐放性多核マイクロスフェア製剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は生体内分解性ポリマーを用いた徐放性の生理活性物質含有組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は2種類以上の生体内分解性ポリマーを選択して用いることにより、薬物を効率よく内包し、薬物を任意の速度で放出する徐放性多核マイクロスフェア製剤およびその製法に関する。

【0002】

【従来技術】 生理活性物質の効果を長期間持続させる

剤型として、生体内分解性ポリマーを用いたマイクロスフェアが極めて有用であり、その製造法が種々提唱されている。例えば特開昭57-11851号公報には、コアセルベーション剤を用いた相分離法によるカプセル型のマイクロスフェアの調製法が開示されている。しかし、この調製法では製造過程で粒子同士の凝集が起こり易く、分散媒として不揮発性の鉱物油や植物油を使用するため取出しおよび洗浄において困難をともない、かつ、しばしば、内部が中空化してしまうため一定品質のものが得られない等の問題点がある。これらを克服する方法としてエマルジョンを液中乾燥してマイクロスフェアを得る方法が知られており、特開昭60-100516、特開昭62-201816にW/O/W型、特開平1-216918にO/O型、特開昭63-91325にO/W型の技術が開示されている。

【0003】 一般に、長期持続性を必要とする生理活性物質は水溶性である場合が圧倒的に多い。そのためO/O型エマルジョンを液中乾燥する方法は活性物質を効率よくマイクロスフェア中に取り込むためには有利な方法であるが、分散相に不揮発性の溶媒を用いることが多く、マイクロスフェアから溶媒を完全に排除することは困難であり、また作業の安全性や環境上に多くの問題を残している。W/O法では外側のO相に鉱物油、植物油を使用するため取出し及び洗浄において困難が伴い、作業性に欠けるうえ、残存する油相が大きな問題となる。

【0004】 W/O/W法及びO/W法は外相が水相であるためO/O法の様な残存溶媒等の問題は付随しないが、液中乾燥過程でしばしば油相の薬物が水相中に溶出し、マイクロスフェア中への薬物の取り込みが著しく低下するという問題点があった。この欠点を克服するため特開昭60-100516、特開昭62-201816には内水相中にゼラチンを溶解せしめたW/O/W法が開示されている。しかしながらW/O/W法では操作が煩雑であり、かつ一定品質の製剤を得るためには製造条件を多岐にわたり精密に制御する必要がある。加えてこの方法では有効に適用される薬物の種類には限りがある。また、この方法では通常薬物保持相中の添加物として利用されているゼラチン等の無菌性及び脱バイロジェン化が問題となる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 作業性及び安全性の観点からは簡単な操作でマイクロスフェアが得られ、かつ、薬物の取り込み率を減少させない工夫が望まれる。しかしながら公知の相分離法、各種エマルジョンからの液中乾燥法では、一般に薬物取り込み率が低かったり、溶出の初期に急激な薬物放出が生じるバースト溶出を完全に抑制することは困難である。これは液中乾燥操作時に油相中の薬物が水相に直接接触し、分配・拡散等によって容易に外相にリークしうる状態にあることが原因である。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記のような従来技術における問題を解決すべく、鋭意検討したところ、ある2種類の生体内分解性ポリマーを別々に同一または異なる水と混和しない有機溶媒に溶解し、これを混ぜ合わせると、この2種類の生体内分解性ポリマーは互いに混じりあわず分離し、かつ激しく攪拌するとO/O型エマルジョンを生成することを見出した。ここに薬物を添加すると、その薬物は一方のポリマー中により多く分布し、不連続な相を形成した。この様にして調製した薬物を包含するO/O型エマルジョンを、水中に分散すると、O/O/W型エマルジョンが生成する。そこで、これを液中乾燥すると薬物が複数の島状に分散したマイクロスフェアが得られることがわかった。この場合、薬物は模式図(図3)に示すように、内部にアロイ状に分散している一方のポリマー相に多く分布し、その外層部分には分布が少ない。この外層は薬物と外水相あるいは溶出液との接触を阻止する役割をも担っている。このような構造を有することが原因となって、O/O/W型エマルジョンで製したマルチカプセルタイプのマイクロスフェアが、薬物取り込み率が高く、かつ、溶出試験において初期のバースト的な溶出を抑えることが出来る性質を持つことがわかった。

【0007】本発明のマイクロスフェア製剤は、2種以上の生体内分解性ポリマーおよび薬物よりなり、一方の生体内分解性ポリマー(第一ポリマー)からなる微小領域が、他方の生体内分解性ポリマー(第二ポリマー)からなる領域中に分散している内部構造を有し、該微小領域中に薬物を含有する徐放性多核マイクロスフェア製剤である。

【0008】本発明において製剤中に含有される薬物は特に限定されず、たとえば、抗がん剤、抗生物質、生理活性を有するポリペプチド、解熱剤、鎮痛剤、免疫賦活剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、鎮咳剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、筋弛緩剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、狭心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、麻薬拮抗剤、ホルモン剤などがあげられるが、とりわけこれらの内難溶性の薬物が好ましい。

【0009】マイクロスフェアの基材として使用される生体内分解性ポリマーとしては、生理活性を持たず、生体内で分解・消失する性質を有するポリマーであればなんでもよい。たとえば、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸およびヒドロキシ酪酸などのホモポリマー、並びにこれらのコポリマーがあげられる。とくに平均分子量が1,000~500、000のポリ乳酸ならびに乳酸グリコール酸コポリマーが好ましい。生体分解性ポリマーに対する薬物の含有量は、任意に選ぶことができ、薬物の種類、目的とする薬理効果および放出時間によって異なるが、約0.01~約40%(W/W)、特に0.01~

20%が好ましい。

【0010】本発明のマイクロスフェア製剤は、2種以上の生体内分解性ポリマーを、それぞれ同一または相異なる水に混和しない有機溶媒に溶解し、一方に薬物を溶解または分散させた後、両者を混合してO/O型のエマルジョンを調製し、このエマルジョンを水中に分散して、O/O/W型エマルジョンを調製し、ついで生成したマイクロスフェアを液中乾燥することにより製することができる。

【0011】O/O型エマルジョンは、常法により製することができ、例えば、薬物を一方の生体内分解性ポリマーの有機溶媒中に溶解または分散し、これを同一の有機溶媒に溶解した別の生体内分解性ポリマー中に乳化するか、もしくは、両ポリマーを溶解した有機溶媒溶液に薬物を加えて乳化することにより容易に実施できる。ここで用いる2種類のポリマーの組合せはそれぞれは有機溶媒系にとけているが、両者を混合するとそれぞれの相は相溶せず、一方のポリマー(第一ポリマー)が他方のポリマー(第二ポリマー)中でアロイを形成する組合せであればなんでもよく、たとえば乳酸ホモポリマーと乳酸グリコール酸コポリマーの組合せがある。また、これら第一および第二ポリマーは、各々が2種以上のポリマーの混合物の形で使用できる。

【0012】有機溶媒はO/O/W型エマルジョンの油相となる溶媒であり、揮発性で水への溶解性が低く、かつ、ポリマーの良溶媒であればなんでもよい。たとえば、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素などがあげられる。また、これら溶媒と相溶する溶媒(例えば、エチルエーテル、酢酸エチル等)を添加した混合溶媒も使用することができる。とくに、生体内分解性ポリマーとして、ポリ乳酸と乳酸グリコール酸コポリマーを用いる場合には、塩化メチレンが望ましい。

【0013】本発明において、第一ポリマーと第二ポリマーは、一般的に、使用重量の多いポリマーがO/O型エマルジョンにおいて連続層を形成して第二ポリマーとなり、使用重量の少ないポリマーが、O/O型エマルジョンの該連続層中に分散し微小液滴を形成して第一ポリマーとなるので、これを指標として、選択することができる。使用する第一ポリマーと第二ポリマーの重量比は上記の指標にもとづき決定すればよく、特に制限はないが、例えば第一ポリマーが1に対して第二ポリマーが1~10であるものがあげられる。このうち、好ましい重量比としては、第一ポリマーが1に対して第二ポリマーが2~4のものがあげられる。例えば、ポリ乳酸と乳酸グリコール酸コポリマーの組合せの場合において、分子量が共に同じであり、重量比がポリ乳酸が2、乳酸グリコール酸コポリマーが1のときは、乳酸グリコール酸コポリマーが微小液滴を形成して第一ポリマーとなる。また上記組合せの場合において、重量比が逆のときは、ポリ乳酸が微小液滴を形成して第一ポリマーとな

る。

【0014】また、薬物は、第一または第二ポリマーとの親和性により、いずれかのポリマー溶液中に偏在する。従って、本発明においては、上記の関係を利用して、微小液滴を形成するポリマー中に薬物を含有させ徐放性に優れたマイクロスフェアを得ることができる。例えば、薬物がO/O型エマルションにおいて連続相（即ち、第二ポリマー）に偏在する場合には、ポリマーの重量比を変えることにより、微小液滴中に薬物を含有させることが可能となるので、容易に薬物とポリマーの組合せを選択することができる。

【0015】また、一般的に粘度が上昇すると、粒子間の合一が抑制されるためO/O型エマルションは安定化し、内部の微小領域の粒子径が小さいマイクロスフェアを製することができ、2種の生体内分解性ポリマーの内、一方のポリマーとして高分子量のものを採用することによっても、上記と同様に内部微小領域の粒子径が小さいマイクロスフェアを製造することができる場合があり、マイクロスフェア内部における微小領域の粒子径をコントロールできる。

【0016】本発明において第一ポリマーと第二ポリマーの効果はそれぞれ下記の通りである。第一ポリマーは薬物に対して第二ポリマーよりも親和性が高いため選択的に薬物を保持することができる。第二ポリマーは大きく二つの効果をもつ。第一に、本発明により調製したO/O型エマルションをさらに水相中に乳化してO/O/W型エマルションとする際、第一ポリマーに保持した薬物を水相中に逃さない効果を有する。このことにより、高い取り込み率が得られる。第二にマイクロスフェアが体液と接した際、第一ポリマーよりなる内相のアロイが直接水と接触することを防ぐ結果、初期のバースト的な溶出の抑制などの放出制御の効果を有する。

【0017】O/O/W型エマルションはO/O型エマルションを水相に加え、乳化することにより調製することができる。水相には、油相の合一や生成したマイクロスフェアの凝集を防ぐために凝集防止剤を加えることもできる。凝集防止剤としては、一般に用いられるものであればなんでもよいが、たとえば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどの多価アルコール、界面活性剤、キトサンなどの多糖類、ゼラチン、アラビアゴムなどがあげられる。この凝集防止剤の水相中の濃度は0.01~10% (w/v)、とくに0.1~2% (w/v) が好ましい。凝集防止剤の種類や添加濃度を変えることにより、マイクロスフェアの粒子径ならびに粒度の分布をコントロールすることができる。乳化操作は、プロペラ式攪拌機、タービン型の乳化機、超音波分散装置または高圧乳化機などにより容易に実施することができる。

【0018】こうして得られたエマルションを液中乾燥し、マイクロスフェアを製造する。液中乾燥は加熱法、

減圧法等の常法により実施することができ、例えば加熱法ではプロペラ型またはタービン型攪拌機でエマルションを攪拌しながら昇温し、溶媒の留去を行う。この攪拌速度は装置および仕込量により若干変動するが、約10~約25000rpm、とくに好ましくは50~10000rpmである。温度は約0.5~約4時間かけて上昇させる。初めの温度は0~25℃、上昇後の最高温度は25~50℃が好ましい。また減圧法では、エマルションをロータリーエバポレーターのような適当な減圧装置で徐々に減圧して約0.1~50mm/Hgとし、溶媒の留去を行う。液中乾燥により得られたマイクロスフェアは遠心分離または濾過などの方法により分取し、蒸留水にて洗浄を行い、風乾または真空乾燥などにより溶媒を完全に留去させることにより、本発明のマイクロスフェアが得られる。剤型によっては、洗浄後のマイクロスフェアを適当な溶液に懸濁し、凍結乾燥により最終製剤の形に調製する。以上の方法で得られるマイクロスフェアの粒子径は、平均粒子径として0.01μm~500μmである。一般的には、油相における有機溶媒量のポリマー量に対する比率を上昇させることにより、得られるマイクロスフェアの粒子径は微細になる。

【0019】このようにして得られたマイクロスフェアは薬物の取り込み量が高く、また、実施例にも示すように溶出パターンは零次放出型となることが多い。さらに、第一ポリマーと第二ポリマーの組合せ、配合比を変更することにより溶出パターンを種々変更することが出来る。本発明のマイクロスフェアは、そのまま埋込剤として生体に投与することができる。また、種々の製剤を製造する際の原料としても用いる。そのような製剤としては、例えば注射剤、経口投与剤、経皮投与剤、坐剤、経鼻投与剤、口腔投与剤および眼内投与剤などがあげられる。

【0020】

【実施例】つぎに実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0021】実施例1

乳酸とグリコール酸のモル比が50:50であり、分子量2万の乳酸-グリコール酸コポリマー（以下、PLGA5020と略す）300mgと、薬物としてシスプラチン（CDDP）100mgに塩化メチレン500mgを加えた（A液）。また別に分子量2万のポリ乳酸（以下、PLA0020と略す）600mgを塩化メチレン1gに溶解した（B液）。A液をB液に加え、乳化機〔ポリトロン（キネマティカ、アーゲー、リタウ（Kinematica Ag Littau）社製の商品名、スイス）〕にて回転数12,000rpmで30秒間乳化し、内相にA液を含むO/O型エマルションを得た。それを15℃において、パスツールピペットを用いて0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添

加し、ポリトロンにて回転数12,000rpmで5分間乳化し、O/O/W型エマルジョンとした。そのうち、四枚羽根付きパドルにて400rpmで撹拌しながら、3時間かけて15~30℃まで昇温することにより、液中乾燥を行い、マイクロスフェアを得た。ついで、このマイクロスフェアを遠心分離で集め、さらに蒸留水で3回洗浄し、メンブランフィルターで濾取したものを室温下で一昼夜減圧乾燥を行った。得られたマイクロスフェアは平均粒子系が約50μmでほとんどが100μm以下の黄色球状粒子であった(製剤1)。

【0022】実施例2

PLGA5020(300mg)、CDDP(100mg)、PLA0020(600mg)に塩化メチレン(1.5g)を加えた。これをポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間混合し、内相にシスプラチンを分布したO/O型エマルジョンを得た。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤2)。

【0023】実施例3

PLGA5020(300mg)とCDDP(100mg)に塩化メチレン(500mg)を加えた(A液)。また別に分子量1万のポリ乳酸(以下「PLA0010」と略す)(600mg)を塩化メチレン(1g)に溶解した(B液)。A液をB液に加えポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化し、内相にA液を含むO/O型エマルジョンを得た。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤3)。

【0024】比較例1~3

製剤1、2および3の比較として、PLGA5020(900mg)とCDDP(100mg)に塩化メチレン(1.5g)を加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(比較製剤1)。また、PLA0020(900mg)とCDDP(100mg)に塩化メチレン(1.5g)を加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(比較製剤2)。さらに、PLA0010(900mg)とCDDP(100mg)に塩化メチレン(1g)を加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(比較製剤3)。

【0025】実験例1

上記の方法で得られたマイクロスフェアの薬物取り込み率(処方量に対し実際に取り込まれた量の%)の測定、および37℃でPH7.4の等張リン酸緩衝液に対してイン・ビトロ溶出試験を行った。CDDPの定量は原子吸光度計(HITACHI 180-80)にて行った。製剤1~3および比較製剤1~3中へのCDDPの取り込み率を表1に示した。本発明による製造方法で製したマイクロスフェアの取り込み率は、比較製剤よりも

顕著に高いことを認めた。製剤1および2の溶出試験の結果を図1および図2に示した。これらの結果より本法で調製したマイクロスフェアは、一種類のポリマーで調製したマイクロスフェアより取り込み率が高く、また零次放出型の製剤であることが示された。

【0026】

【表1】

表1 CDDP-MSの取り込み率

処方	取り込み率(%)
製剤1	83.5
製剤2	93.3
製剤3	89.4
比較製剤1	73.7
比較製剤2	62.3
比較製剤3	50.2

【0027】実施例4

予めPLA0020(333mg)のアセトニトリル(1ml)溶液とヒトカルシトニン(1mg)のメタノール(0.5ml)溶液を混和し、減圧乾燥にて溶媒を留去した後、塩化メチレン(500mg)を加えた(A液)。また別にPLGA5020(667mg)を塩化メチレン(1g)に溶解した(B液)。A液にB液を加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤4)。

【0028】実験例2

上記の実施例4で得られたマイクロスフェアの薬物取り込み率をHPLC法にて測定したところ、下記表2に示すとおり、ヒトカルシトニンは殆ど100%近くマイクロスフェア中に包含された。

【表2】

表2 ヒトカルシトニン-MSの取り込み率

	取り込み率(%)
製剤4	95.3

【0029】実施例5

PLA0010(300mg)と薬物として(4S)-3-[(2S)-N-[(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アラニル]-1-メチル-2-オキソ-4-イミダゾリジンカルボン酸・塩酸塩(100mg)に塩化メチレン(500mg)を加えた(A液)。また別にPLGA5020(600mg)を塩化メチレン(1g)に溶解した(B液)。A液をB液に加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロ

スフェアを得た（製剤5）。

【0030】比較例4

製剤4の比較として、PLGA5020（900mg）と（4S）-3-〔（2S）-N-〔（1S）-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル〕アラニル〕-1-メチル-2-オキソ-4-イミダゾリジンカルボン酸・塩酸塩（100mg）に塩化メチレン（1g）を加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロ

【0031】実験例3

実施例5および比較例4で得られたマイクロスフェアの薬物取り込み率を、吸光度計（HITACHI 2000, W1=280nm, W2=220nm）にて測定したところ、製剤5ではマイクロスフェア1g中に12.4mgの（4S）-3-〔（2S）-N-〔（1S）-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル〕アラニル〕-1-メチル-2-オキソ-4-イミダゾリジンカルボン酸・塩酸塩が取り込まれた。これに対し比較製剤4の取り込み率は殆ど0であった。

【0032】実施例6

PLGA5020（300mg）とTRH（100mg）を混合し、これに塩化メチレン（500mg）を加えた（A液）。また別にPLA0020（600mg）を塩化メチレン（1g）に溶解した（B液）。A液をB液に加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た。

【0033】実施例7

PLGA5020（300mg）とLHRH（100mg）を混合し、これに塩化メチレン（500mg）を加えた（A液）。また別にPLA0020（600mg）を塩化メチレン（1g）に溶解した（B液）。A液をB液に加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た。

【0034】実施例8

PLGA5020（300mg）とビタミンB₁₂（100mg）を混合し、これに塩化メチレン（500mg）を加えた（A液）。また別にPLA0020（600mg）を塩化メチレン（1g）に溶解した（B液）。A液をB液に加え、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化した。以下実施例1と同様の操作

でマイクロスフェアを得た。

【0035】実施例9

PLGA5020（90mg）、CDDP（50mg；平均粒径：1μm）に塩化メチレン（150mg）を添加した（A懸濁液）。また別にPLA0020（360mg）を塩化メチレン（600mg）に溶解してB液とした。A懸濁液をB液に添加し、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化し、内相にA液（PLGAおよびCDDP）を含むO/O型エマルションを得た。以下、実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た（製剤6）。また、上記で得られた製剤6のイン・ビトロ溶出試験を実験例1と同様にして実施した（この溶出試験の結果は、図4に示す）。

【0036】実施例10

PLGA5020（90mg）、CDDP（50mg；平均粒径：1μm）に塩化メチレン（150mg）を添加した（A液）。また別にPLA0020（270mg）および平均分子量が130000のポリ乳酸（90mg、デュボン社）を塩化メチレン（825mg）に溶解してB液とした。A液をB液に添加し、ポリトロンにて回転数12,000rpmで30秒間乳化し、内相にA液（PLGAおよびCDDP）を含むO/O型エマルションを得た。以下、実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た（製剤7）。また、上記で得られた製剤7のイン・ビトロ溶出試験を実験例1と同様にして実施した（この溶出試験の結果は、図5に示す）。

【0037】

【発明の効果】2種類の生体内分解性ポリマーを用いてO/O型エマルションを調製し、これを水相中に分散してO/O/W型として液中乾燥する方法により、任意の薬物に対して高い取り込み率でかつ長期にわたり薬物が放出されるマイクロスフェア製剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1で得られる本発明のマイクロスフェア製剤（製剤1）の薬物溶出曲線を示す。

【図2】 実施例2で得られる本発明のマイクロスフェア製剤（製剤2）の薬物溶出曲線を示す。

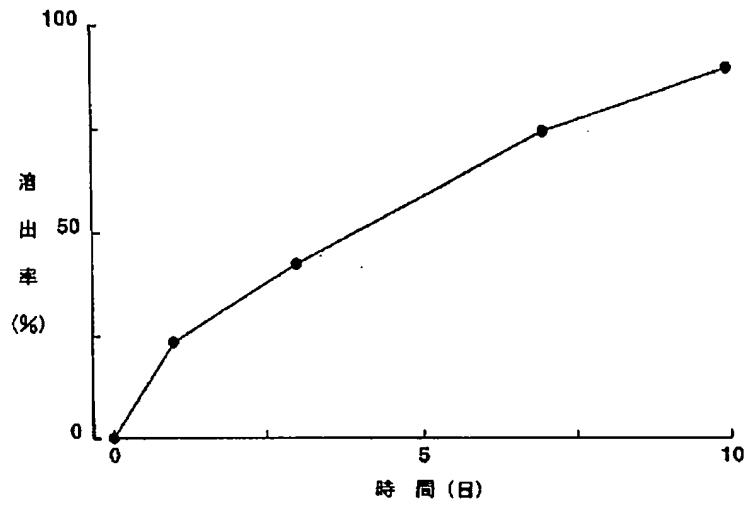
【図3】 本発明のマイクロスフェア製剤の模式的構造を示す模式図である。

【図4】 実施例9で得られる本発明のマイクロスフェア製剤（製剤6）の薬物溶出曲線を示す。

【図5】 実施例10で得られる本発明のマイクロスフェア製剤（製剤7）の薬物溶出曲線を示す。

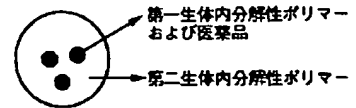
【図1】

製剤1の溶出曲線



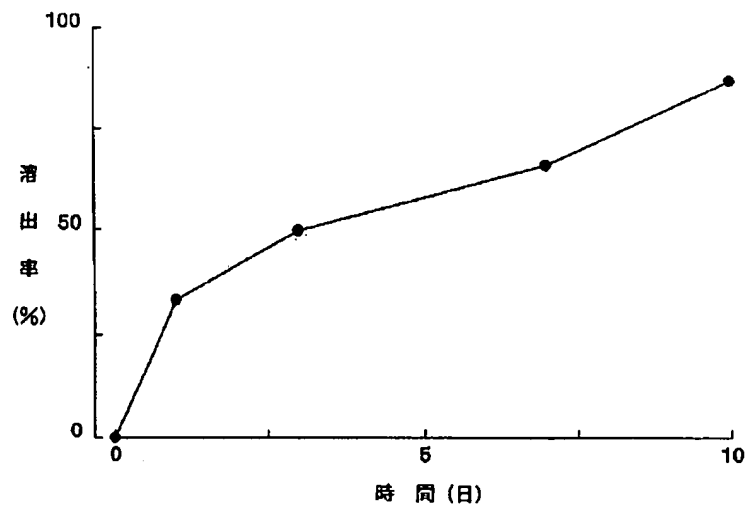
【図3】

本発明のマイクロスフェア製剤の構造



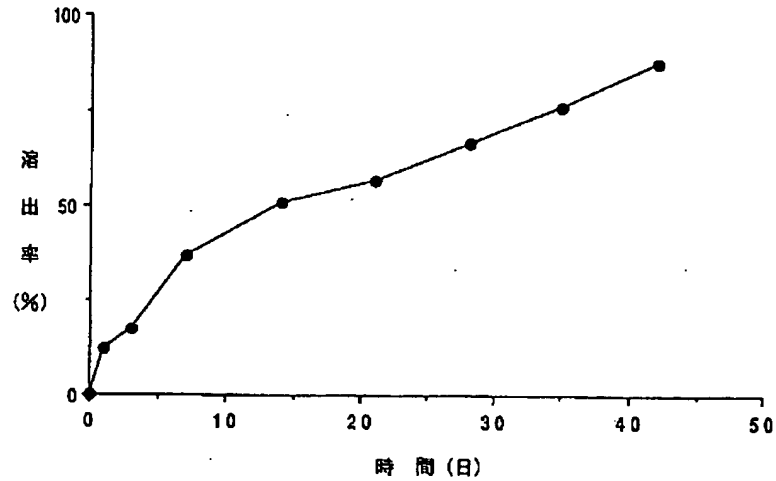
【図2】

製剤2の溶出曲線



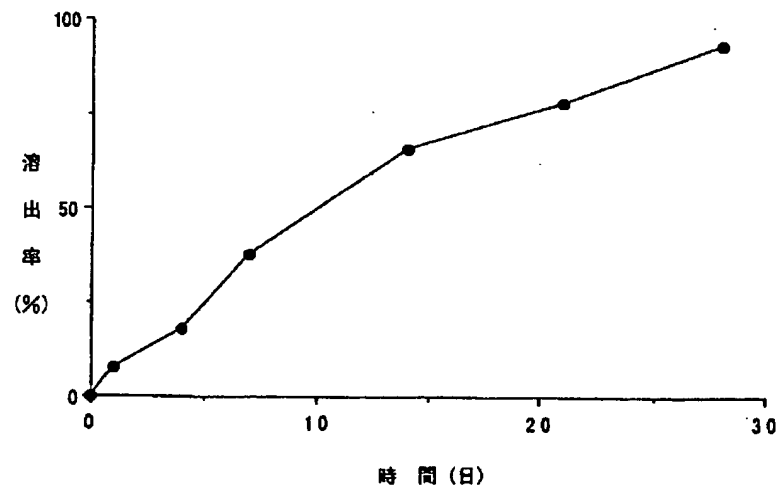
【図4】

製剤6の溶出曲線



【図5】

製剤7の溶出曲線



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
B 0 1 J 13/02

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 松本 昭博
大阪府枚方市北中振1丁目3-13(72) 発明者 小林 征雄
京都府京都市左京区南禅寺下河原町1番地

BEST AVAILABLE COPY